

# Agammaglobulinemia の 1 例

岡山大学温泉研究所内科 (指導: 森永 寛教授)

松 本 欣 之  
涌 谷 卓 伯

## 緒 言

医学の進歩と共に種々の検査方法が考案せられ、臨床検査は次第に精密の度を加えており、各種疾患の診断は一層正確となつて来た。

之により又、過去に於ては見逃されていた疾患が新しく発見されるに至った。

Agammaglobulinemia (以下Ag. と略記す) 又は Hypogammaglobulinemia (以下Hypog. と略記す) もその一つで、最初 Bruton<sup>(1)</sup> により1952年に報告されたが、血清蛋白の電気泳動分析法の普及特に簡便な濾紙電気泳動法の案出と共にその報告は増加し、Barrett<sup>(2)</sup> 1957の統計によると、1956年6月までの5年間に70例を越している。しかし、本邦に於ける報告は寥々たるもので、著者の調査した範囲では 僅かに坂本等<sup>(3)</sup>、弘<sup>(4)</sup>、梶<sup>(5)</sup> の論文をみるのみで それも前2者は解説的論著であり 後者は4ヶ月男の生理的、一過性の Ag. の症例である。こゝに報告する症例は、縦隔洞腫瘍(?)に伴って起ったと考えられる Ag. で、経過中に更に  $\beta_2$ -globulin 分劃の如くをも来したもので、興味ある症例と考え、諸検査の不備にも拘らず、敢て報告する次第である。

## 症 例

患者 45才 女 農業

(主訴) 全身皮膚の黒褐色、色素沈着  
胸部圧迫感 心窩部不快感

## (家族歴)

父が関節リウマチで死亡。母は喘息に罹患中。同胞は11人で、患者は第4子である。第1子が幼時過失事故で、第3子が咽頭デフテリーで死亡。第6子が戦死、第9子が心臓疾患に罹患している外の6人は健康。実子は4人ですべて健康である。

## (既往歴)

特記すべき疾病はない。月経は 昭和32年8月まで順調であったが、其後、昭和32年9月15日、20日、30日に夫々、少量の性器出血を認めている。

## (現病歴)

昭和32年春頃より誘因と思われるものなく、殆んど全身、特に腋窩、肘窩、鎖骨上窩、膝臑窩等の凹窩部の皮膚の黒褐色異常着色を来し、又、全身の皮膚に粟粒大以下の微小な疣贅が多発して来た。自覚症状としては、軽い痒痒感がある程度で 某医により腋窩皮膚の組織学的検査を受け、Acanthosis nigricans の疑いで、コーチゾン内服等の医治を受け 疣贅は次第に減少したが 皮膚の黒褐色色素沈着は依然として変化がなかった。9月頃より 心窩部の不快感を覚える様になり、某病院内科を訪れ、肝腫脹を指摘されて加療したが、全身状態は次第に悪化する一方で、食慾不振、胸部圧迫感、右背部痛、を来し体重も約3貫目減少した為 10月1日当院内科外来を訪れ、診察の結果、ホヂキン

氏病の疑いで10月15日, 入院して来た。

(現症)

体格中等, 栄養稍障碍, 顔貌正常, 全身皮膚特に腋窩, 膝臑窩, 肘窩, 鎖骨上窩等の各凹窩部の皮膚の黒褐色着色が著明。

黄疸は認めず 顔面軽度浮腫状, 体温 $36^{\circ}7^{\circ}\text{C}$ , 脉搏78, 整調, 緊張良好, 瞳孔左右同大, 正円, 対光反射迅速, 眼球結膜に異常なく, 眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。

舌は湿潤, 薄い白苔を被るが, 口腔, 咽頭粘膜に異常なし, 扁桃腺腫大なし。

側頸部及び鎖骨上窩の特に右側に鳩卵大までの種々の大きさのリン腺腫脹を多数触知するが圧痛はなく, 皮膚及び基底組織との癒着を認めないが, 一部, 互に融合している。

両側腋窩及び肘窩に於ては, 扁豆大までのリン腺腫脹を数個触れる。

胸部: 肺野に著変なく, 心界正常, 心音純であるが, 第2乃至第3肋骨の高さに於いて, 胸骨右縁より右方2横指巾の間に打診上濁音を認める。

腹部: 腹壁は平坦, 柔軟であるが, 臍窩の左上方より側方にかけて, 数個の鳩卵大乃至鶏卵大の腫瘤を触れ, 硬度は弾性硬, 圧痛中等度, 移動性不良で 一部は互いに融合している。肝は3横指巾触知, 弾性硬で軽度の圧痛あり, 脾は触れず, 腹壁の静脈怒張を認めず, 波動も証明しない。鼠蹊部及び大腿リンパ腺を触れず。

膝蓋腱反射, アキレス腱反射正常, 下肢及び足背部

に浮腫を認めず,

其他, 皮膚の感覚異常, 四肢の運動障碍等を認めず,

血圧: 140/70mmHg.

(諸検査成績)

糞便: 有形普通便で消化良好, 潜血反応陰性, 寄生虫卵を認めず。

尿: 黄色透明, 酸性, 比重1024, 蛋白及び糖陰性, ウロビリノーゲン (+), ウロビリ

ン (-), グメラリン (-), ミロン (±) 喀痰: グラム染色, チール, ガベット染色 何れに於ても特記すべき病原菌を認めず。ギムザ染色にて腫瘍細胞と覚しきものを認めず。

血沈値: 1時間値28mm, 2時間値55, 中等価28 ( $37^{\circ}\text{C}$ )

血清蛋白量: 6.2%

血清梅毒反応: ワ氏 (-), 村田 (-), ガラス板法 (-)

血清モイレングラハト値: 4

血清C. C. F. 反応: (++)

血清コレステロール値: 総コレステロール 324mg/dl, エステル・コレステロール 185mg/dl, エステル比率57.1%

月/日		15/X	31/X	26/XI	17/XII	28/XII
検査項目						
Hb (%)		75	66	85	84	
R ( $\times 10^4$ )		380	368	443	355	
F.I.		0.99	0.90	0.96	1.18	
W		10,800	11,200	7,800	1,700	1,600
白血球百分率	Meta.	0%	2.0	2.0	0	0
	Stab.	11.2	5.0	8.0	13.0	8.0
	Seg.	66.4	60.0	57.0	53.0	64.0
	Eosin.	4.8	6.0	10.0	7.0	4.0
	Baso.	0	0	0	0	0
	Lymph.	9.6	22.0	18.0	15.0	19.0
Mono.		8.0	5.0	5.0	12.0	5.0

血清高田反応：（－）

血清鉄：24 $\gamma$ /dl（不飽和鉄結合能 230 $\gamma$ /dl）

血液残余窒素：29.7mg/dl.

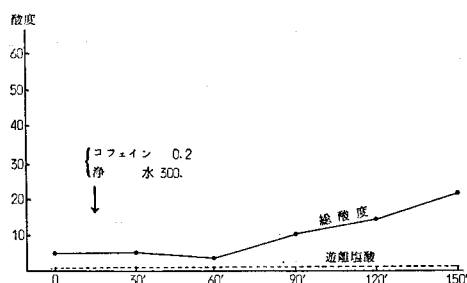
ヘパトサルファレイン排泄試験：45分後5%.

M. C. R.（松原氏癌反応）：陰性.

血液像：入院後の経過は表の如し.

心電図所見：低電位差を認める他、著変なし.

胃液酸度



胃液検査所見（カフェイン法）：（上図）.

胸部X線所見：写真の如き卵円形の陰影を縦隔洞部に認めた。之を断面写真で切ってみると、背面より8cmの部に於ける明かに2個の円形陰影によるものであることが分る。

食道X線所見：写真に見る如く、殊に右方に於いて、外部からの圧迫によると思われる充盈欠損を軽度で認める。

胃部X線所見：写真の如く、大彎部に胃外

腫瘍によると思われる圧排像を見、この部を触診するに融合した境界鋭の腫瘤を認める。

十二指腸球部には特別な所見を認めない。

### 経過及び治療

以上の臨床所見から淋巴肉腫の疑いで10月20日、Sarkomycinの注射を始めたが、10月23日頃から、左上膊外側の皮下注射跡（自宅にて、看護婦の経験ある知人に施行して貰ったという）に硬結を生じ、やがて化膿して来た為、10月29日、当院外科にて切開を受け、まもなく治癒した。

11月2日、左鎖骨上窩のリンパ腺を試験的に剔出し、岡大病理学教室に送付、鑑定を乞うたところ、図（92頁）の如く、癌（おそらく肺癌）のリンパ腺転移との診断であった。

さて、Sarkomycin注射の為か胸部の圧迫感、減少し、腹部腫瘤もやゝ縮小し、食慾もやゝ良好となったが、胸部の腫瘤は縮小を見ざる為、11月5日、該部にX線深部照射を開始し、一時、Sarkomycinの使用を中止したが、11月11日頃より前胸部の疼痛を及び心窩部痛発生、11月14日には、嘔吐数回来した為、11月15日よりSarkomycin使用を再開し、且つ11月18日より輸血を開始したが、胸部痛は次第に増強し、X線所見も、胸部及び腹部の陰影増大し、又、頸部、鎖骨上窩のリンパ腺も増大、又、11月26

日より、前胸壁に浮腫を生じ、呼吸困難を訴えるに至り、更に翌27日には一過性乍ら、嘔声を来した為、11月29日よりNitrominの注射を開始したが、輸血の効果もある為か、呼吸困

十二指腸液所見

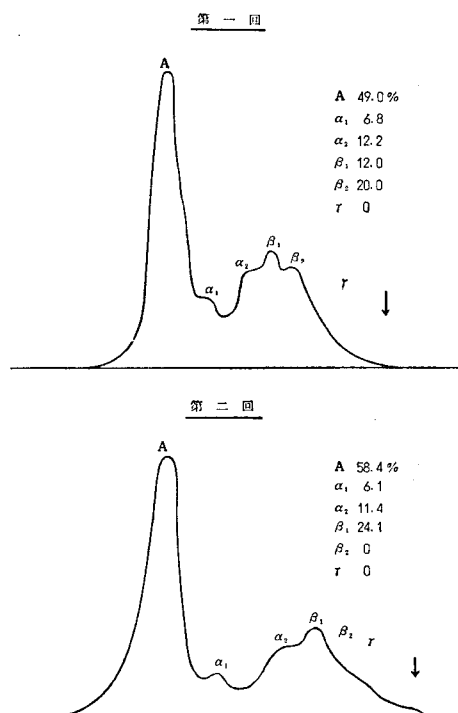
	量 cc	モイレングラハット	肉眼的所見	沈渣所見
前	5	40	黄色絮状片（＋）	上皮少数
15'	60	60	〃	〃
30'	20	20	〃	〃
45'	30	30	〃	〃
60'	30	20	〃	〃
75'	20	5	〃	〃
90'	15	5	〃	〃

難がやゝ軽快し、少康状態を保っていた。12月6日頃より顔面浮腫が増強し、乳房にも浮腫を生じ、12月8日頃よりは、輸血後、時々、悪寒戦慄と共に高热を発する様になり、且つ白血球数減少し、12月13日には1300となった為、Nitrominの注射を一時中止してみたが、12月17日頃より、顔面、頸部、上肢、乳房及び胸壁の浮腫が増強し、更には、腹壁にも浮腫を来し、呼吸困難増強して起坐呼吸となり、食事も摂れなくなり、1日牛乳2合程度を流し込む程度となった。翌18日よりPredonine錠を試用したが効果なく、腹部膨満著明、腫瘍も増大し、軽い波動を認めたので、試験穿刺を行ったが、液の貯溜はなかった。11月25日頃より、心悸亢進、呼吸困難、頻脈、脉搏の結滞を来し、血圧も93/60mmHgと下降を始め、其后、輸血、Achromycin, Nitromin等と共に、種々の強心利尿剤を投与したが、遂に昭和33年1月1日死亡した。

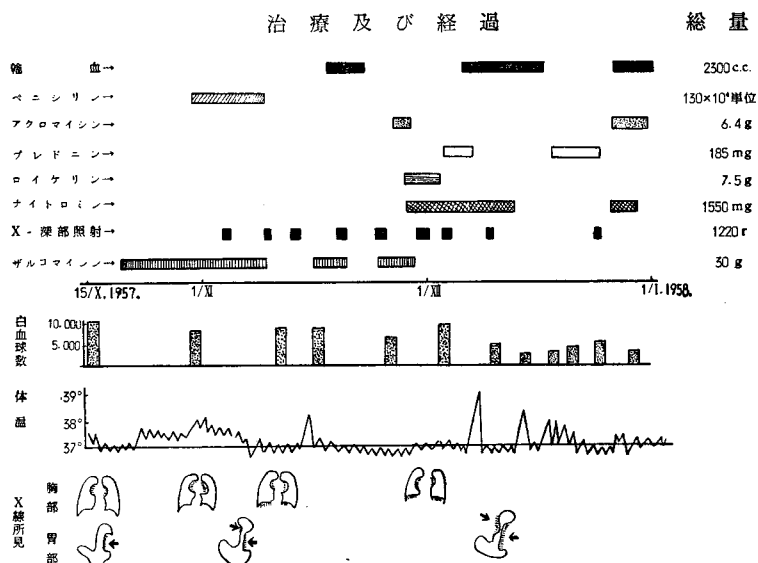
尚、皮膚の色素沈着は次第に消褪したが消失するには至らなかった。

以上の治療経過を表示すれば、図の通りであるが、入院後の血清蛋白分割を濾紙電気泳動法で測定したところ計らずも $\gamma$ -globulin分割の缺如している事を知り、更に経過を追

血清蛋白の濾紙電気泳動図



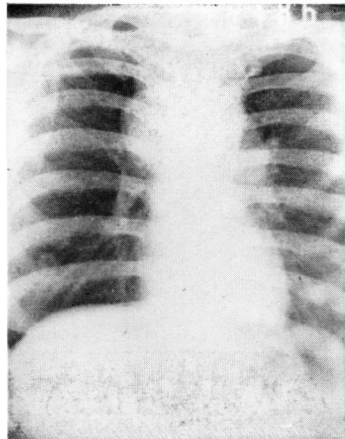
治療及び経過



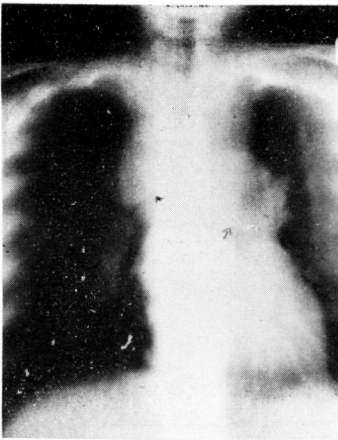
って再三検査したところ、一週後には更に $\beta_2$ -globulin分割も缺如して来たので、家族性遺伝性のものではないかと考え、患者の兄弟3名、子女2名の血清蛋白分割を検査したが、之等は、何れも正常値を示した（別表及び別図参照）。



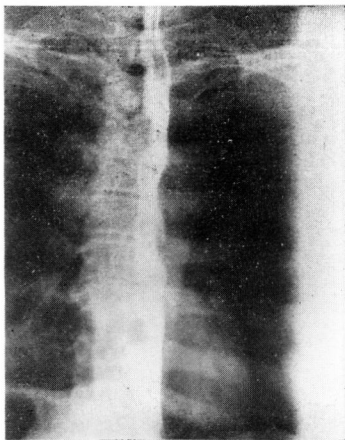
(1)  
患者の写真 (昭和32.11.24撮影)



(2)  
初診時の胸部写真 (昭和32.10.1)



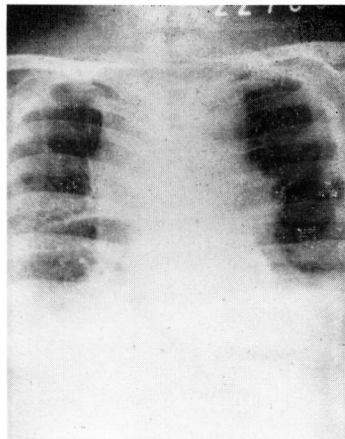
(3)  
同断層写真 (背面より8cm) 左右2つの腫瘍より成ることが分る (↑印)



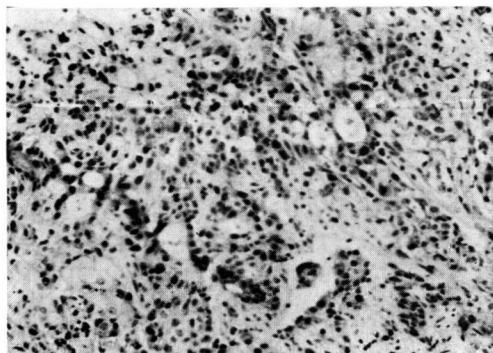
(4)  
食道のX線所見



(5)  
胃部X線所見



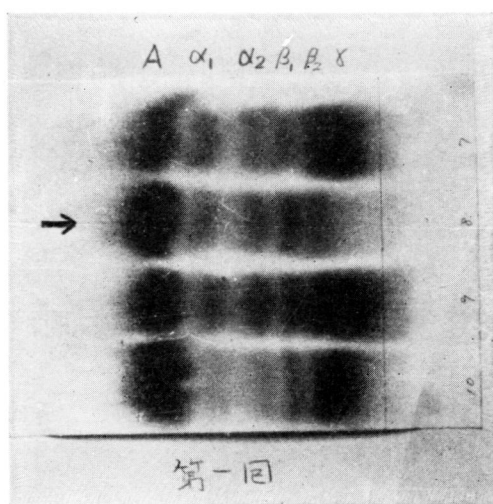
(6)  
末期の胸部写真 (昭和32.11.30)



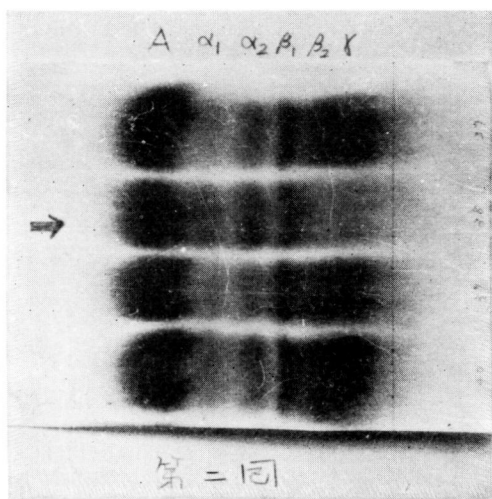
(7)  
剔出リンパ腺組織像 (弱拡大)



(8)  
同 (強拡大)



(9)  
入院時蛋白分層像 (→印が患者のもの)  
他の3人に比べ,  $\gamma$  分劃を缺除している



(10)  
末期の蛋白分層像 (→印が患者のもの)  
他の3人に比べ,  $\beta_2$ ,  $\gamma$  分劃を缺除している

### 考 按

Ag. 乃至 Hypog. が注目を浴びて来たのは、極く最近のことである。乃ち、1952年 Bruton<sup>(1)</sup> が、感染を繰返し起し易い小児に於いて、その血清蛋白分層に  $\gamma$ -glob. の缺如しているのを発見報告したのが最初で、翌1953年には、Janeway 等<sup>(6)</sup> が9例に同じ所見を認め報告、以後、今日までの5年間に、既に多数の報告があり、諸外国に於ては、細菌性感染に抵抗力が弱く、繰返し上気道感染や肺炎等をおこす患者を診たなら 一応、本

症を考えることは常識となりつつあるが、何故か、本邦では未だ報告が絶無に近い様である。

本症は最初 男性にのみ発見され、おそらく色盲と同じ様な遺伝形式により惹起されるのではないかと考えられていたが Grant 等<sup>(7)</sup> (1954) は 一少女に本症を認め、それ以後、種々の疾患に伴って惹起された症例が次々と報告されるに及び単一な成因によるものではないことが分って来た。そしてその分類も2,3試みられているが Barrett等<sup>(2)</sup> の分

類が最も分明であると考えられる。

即ち彼等は 現在までに報告された71例を検討して 本症を次の4群に分類している。

①Congenital Agammaglobulinemia

(39例)

②Acquired Hypogammaglobulinemia

(25例)

③Secondary Hypogammaglobulinemia

(7例)

④Physiological Hypogammaglobulinemia

(乳児に於て生理的に起こる)

①の Cong. Ag. は、生下時より全く  $\gamma$ -globulin を合成する能力のないもので、伴性遺伝で、メンデル法則の劣性遺伝形式をとり、患者は、母体から貰った  $\gamma$ -globulin を使い果す生後6ヶ月頃に最初の感染を受け、肺炎又は脳膜炎の第1回乃至第2回の罹患により死亡する。

②の Acq. Hypog. は、生下時は、正常の  $\gamma$ -globulin 産生能力をもっているが、やがて不明の原因で急に  $\gamma$ -globulin 産生能力を失い、やがて感染を繰返し受ける様になるもので、男女の別なく発生するが、之が第1回の強力な感染によりおこるものか、又は先天的な缺陷があるのが後になって現れてくるのかは不明である。

③の Sec. Hypog. は、何等かの原疾患により網内系がびまん性に冒され プラズマ細胞による抗体 ( $\gamma$ -globulin) 産生が妨げられる為におこるもので、白血病<sup>(8)</sup>、リンパ腫<sup>(9)</sup>、骨髄腫<sup>(9)</sup>、Boeck's sarcoid<sup>(10)</sup>、胸腺腫瘍<sup>(11)</sup>、縦隔洞腫瘍<sup>(12)</sup>等の他に、全身のX線照射、ナイトロジェン・マスタード療法によってもおこり得る場合があ

るとされ、Latimer<sup>(13)</sup>によれば、重篤創傷感染症に本症のおこった例を報告している。

④のPhysiol. Hypog. は、新産児に於いて、親から受けた  $\gamma$ -globulin を次第に消費し、しかも、未だ自らでは充分の  $\gamma$ -globulin 産生能力の備らない生後2~4ヶ月の乳児に於いて生理的に生ずる Hypog. で、網内系成熟するに従い、満一才頃には消失するという。

以上の分類から按ずるに、著者の症例は、

③の Secondary Hypogammaglobulinemia に属すると考えられる。

次に、本症の診断については、間接的検査所見としては、Barrett のいう如く、

①血清グロブリン量の減少

②Isohemagglutinin titer の低下又は缺如

③種々の Vaccine (Typhus, Diphtheria 等) に対する抗体産生の低下又は缺如

④Kunkel の硫酸亜鉛混濁反応による  $\gamma$ -globulin 量の推定

等があるが、決定的診断には、

①血清の電気泳動又は濾紙電気泳動により  $\gamma$ -globulin 分劃の減少又は缺如を知る。

②免疫血清学的に例えば Precipitin 法を用いて  $\gamma$ -globulin の絶対量を測定する。

著者の症例は、濾紙電気泳動法により、診断を確定したものであるが、附図に見る如く、明かに  $\gamma$ -globulin 分劃は缺如しているが、興味あることに、入院後1週間目には、更に  $\beta_2$ -globulin をも缺如してきたが、之は未だ報告を見ないところである。その意義に関して類推するに、Morgan<sup>(14)</sup>、Koprowski<sup>(15)</sup>

等が 動物によって抗体成分のあるものは、 $\beta$ -globulin 分割に存在すると述べている故、 $\gamma$ -globulin 分割の減少と同様に考えてよいのかも知れない。

すでに Tiselius<sup>(16)</sup> が電気泳動法を創案した時、 $\gamma$ -globulin と抗体成分との関係に言及した如く、その臨床的意義は現在のところ、抗体蛋白としての分割の一語につき、生体防禦機構の主役を演ずる。その生成場所としては、決定的なことはいえないが 細網内皮系に密接な関係のある<sup>(17)</sup> ことは確かな様であり、又、プラズマ細胞が  $\gamma$ -globulin 産生の有力な場所と考えられており<sup>(18)</sup> 又、淋巴球からも生成されるという<sup>(19)</sup>。かかる点より直ちに想像される如く、本症に於ては、特に肺炎、菌血症、中耳炎、副鼻腔炎、扁桃腺炎、脳膜炎、等の細菌性感染に対して抵抗が弱く、屢々繰返すのが特徴とされているが、その顕著な例として、Zinneman<sup>(9)</sup> の報告では、7 年間に 35 回肺炎に罹患した例がある。又、鎖骨下部に生じた腫瘍を剔出した後、その手術創が化膿し、遂には Necrose をおこして中々治癒しなかった例で、偶々、本症を発見し、 $\gamma$ -globulin を投与して良効を得た報告もある<sup>(13)</sup>。

著者の症例では、既往に於て、感染症の頻発は見られないのであるが、之は 縦隔洞の腫瘍が諸所に転移をおこすことにより二次的に極く最近、Ag. を生じたものであると考えられ、入院後、上膊筋肉注射部が化膿したこと及び 輸血により 屢々 高熱、悪感戦慄を来したことは  $\gamma$ -globulin の缺如と何らかの関係があると考えられる。

本症の治療については、成因からして、ま

ず、 $\gamma$ -globulin 製剤の投与が最も有効と考えられるのであるが、実際には、感染をおこした場合、抗生物質の方が有効とする見解が多く、又経費の関係もあって、 $\gamma$ -globulin 製剤は、只 予防的意味に於て、抗生物質と併用するのがよいとする意見に傾いている。その投与量については、Barrett<sup>(1)</sup> によると、予防的意味には 100~150mg/kg を 2, 3 週毎に投与すればよいと述べ、Savacool<sup>(20)</sup> 等は毎月 1 回、36c.c. を注射したが、血清の  $\gamma$ -globulin 分割の増加は僅少で、尚、時々、抗生物質の併用を必要としたといい、Martin<sup>(12)</sup> も  $\gamma$ -globulin 剤は決して万能薬ではなく、むしろ、抗生物質に対しては、第二義的な意味しかないといい、少量 (5g/8 日程度) を抗生物質 (特に, Sulfadiazine, Tetracycline) と併用すると予防効果があるとして奨めている。しかし Jim 等<sup>(8)</sup> は、慢性リンパ球性白血病に伴って起った Ag. に 5~15c.c./ 週の  $\gamma$ -globulin 剤を投与して、充分感染の予防が出来たとして、その有効性を主張しているが、Grant 等<sup>(21)</sup> は、抗生物質のみで 感染を防げるといい、Zinneman 等<sup>(9)</sup> も  $\gamma$ -globulin 製剤 7 g (40c.c.) を毎月 1 回、6 ヶ月間筋注したが肺炎を充分に防げなかったのに反し、Tetracycline を毎日、250mg 服用することにより良効を得たと報告している。

著者の症例では、特に強い感染の反覆を認めなかった為、 $\gamma$ -globulin 製剤は投与していない。

## 結 論

縦隔洞腫瘍 (おそらく気管支癌) 及び、その転移により生じた続発性と思われる Ag. の



一例を報告し、且つ文献の考察を試みた。

て、こゝに報告した次第である。

諸検査、特に免疫血清学的検討及び、病理解剖学的所見について不充分であるが、本邦に於て、現在迄殆んど報告がないので、敢

本症は、血清蛋白分割の測定が日常の一般臨床検査にとり入れられれば、症例は、更に増加するものと思われる。

終りに臨み、御校閲を戴いた森永教授及び血清蛋白の濾紙電気泳動に御尽力下さった石橋技官に謝意を表する。

本論文の要旨は、第67回岡山医学会総会（昭和33年2月）の席上で発表した。

### 主 要 文 献

- (1) Bruton, O. C. ; Pediatrics 9, 722 (1952)
- (2) Barrett, B. et al. ; J. A. M. A. 164, 866 (1957)
- (3) 坂本陽外; 日本小児科学会誌 59, 749 (昭30)
- (4) 弘好文; 小児科診療 18, 863 (昭30)
- (5) 梶井正; 臨床小児医学 4, 340 (昭31)
- (6) Janeway, C. A. et al. ; Tr. A. Am. physicians 66, 200 (1953)
- (7) Grant, G. H. et al; Lancet II, 671 (1954)
- (8) Jim, R. T. S. et al; Ann. Int. Med. 44, 790 (1956)
- (9) Zinneman, H. H. et al; Ann. Int. Med. 41, 1152 (1954)
- (10) Zinneman, H. H. et al; J. A. M. A. 156, 1390 (1954)
- (11) Maclean, I. D. et al; Surgery. 40, 1010 (1956)
- (12) Martin, C. M. et al; Ann. Int. Med. 47, 533 (1957)
- (13) Latimer, E. O. et al; J. A. M. A. 158, 1344 (1955)
- (14) Morgan, I. et al; J. Imm. 60, 359 (1945)
- (15) Koprowski, H. et al; J. Exp. Med. 85, 515 (1947)
- (16) Tiselius, A. et al; J. Exp. Med, 69, 119 (1939)
- (17) Sabin, F. R. ; J. Exp. Med. 70, 67 (1939)
- (18) Bing, J. ; Acta Med. Scand. 103, 565 (1940)
- (19) Mc Master, P. D. et al; J. Exp. med, 61, 783 (1935)
- (20) Savacool, J. W. et al; Ann. Int. Med, 46, 628 (1957)

## A Case of Agammaglobulinemia

Kinshi MATSUMOTO and Tohaku WAKUTANI

Division of Internal Medicine, Balneological Laboratory, Okayama University  
(Director: Prof. Dr. H. MORINAGA)

A case of agammaglobulinemia, probably of the secondary type, is reported in adult female (45-year-old) with tumor of the mediastinum. The authors described the bibliographical consideration and arose the attention of agammaglobulinemia. Reports on agammaglobulinemia may increase in practise if electrophoresis of the serum protein-fraction is used as a routine examination method.